Aus der Klinik und Poliklinik für Hautkrankheiten
der Universität Würzburg
Direktor: Professor Dr. med. H. Röckl

DIE PRÜFUNG DER HAUTVERTRÄGLICHKEIT AUSGEWÄHLTER PSYCHOPHARMAKA IM SCRATCH- UND INTRACUTANTEST

Inauguraldissertation
verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von
Erika Plitz
aus Bergreichenstein
Würzburg 1970

Aus der Klinik und Poliklinik für Hautkrankheiten
der Universität Würzburg
Direktor: Professor Dr. med. H. Röckl

DIE PRÜFUNG DER HAUTVERTRÄGLICHKEIT AUSGEWÄHLTER PSYCHOPHARMAKA IM SCRATCH- UND INTRACUTANTEST

Inauguraldissertation
verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von
Erika Plitz
aus Bergreichenstein
Würzburg 1970

Referent: Priv.-Doz. Dr. med. Friedrich Schröpl

Korreferent: Professor Dr. med. Helmut Röckl

Tag der Promotion:

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität Würzburg

Meiner Familie

Inhaltsverzeichnis

		Seite:
A.	EINLEITUNG	1 - 2
B.	LITERATURÜBERSICHT	
	I. Übersicht über die getesteten Psychopharmaka	
	1. Entwicklung	3 - 4
	2. Chemie und Pharmakologie	4 - 8
	II. Allergische Reaktionen auf die getesteten Psychopharmaka	8 - 11
C.	EIGENE UNTERSUCHUNGEN	
	I. Material	12 - 19
	II. Methodik	20 - 23
	III. Ergebnisse	23 - 50
D.	DISKUSSION	51 - 58
E.	ZUSAMMENFASSUNG	59
F.	LITERATUR	60 - 65

A. EINLEITUNG

Während die pharmakologische Industrie in Zusammenarbeit mit der medizinischen Forschung immer mehr, immer bessere und spezifischere Arzneimittel auf den Markt bringt und dem Arzt damit gesteigerte Therapiemöglichkeiten in die Hand gibt, macht sich als unerfreuliche Nebenerscheinung in der Bevölkerung ein wachsender Arzneimittelkonsum bemerkbar, der sich jeder Kontrolle entzieht. Werbung der pharmazeutischen Firmen in den Massenmedien, Rezeptfreiheit und eine vermehrte "medizinische Aufklärung" in Zeitung und Illustrierten tun das Ihre, um den "Griff zur Tablette" immer kritikloser werden zu lassen.

Als Folge des steigenden Arzneimittelkonsums sind neben anderen Nebenwirkungen vor allem auch vermehrt Überempfindlichkeitsreaktionen im Sinne allergischer Erkrankungen zu beobachten. Es ist deshalb für den Therapeuten von großer Bedeutung, bei Verdacht einer Sensibilisierung oder bereits vorliegender allergischer Erkrankung, mittels Allergietest das entsprechende Allergen ermitteln zu können. Eine der gebräuchlichsten Testmethoden stellt der Intracutantest dar, wobei dem Patienten eine geringe Menge, etwa 0,05 ml, des zu testenden Mittels intracutan injiziert wird. Um diesen Test ungefährlich durchführen

zu können, müssen dem untersuchenden Arzt die Testsubstanzen in testfähiger Form zur Verfügung stehen, das heißt in Konzentrationen vorliegen, die keine toxischen Hautschäden verursachen. In den letzten Jahren haben Psychopharmaka in der Behandlung seelischer Erkrankungen, sowie auch für organische Indikationen der inneren Medizin sehr an Bedeutung gewonnen (KNICK, 31). Sie haben einen entscheidenden Umschwung in der psychotherapeutischen Behandlung gebracht und sind nach SCHULTE (53) zu den "Leitsternen" der psychiatrischen Chemotherapie geworden.

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit ausgewählten Psychopharmaka in der Absicht, im Hinblick auf ihre Verwendung im Allergietest, die testfähigen Konzentrationen der einzelnen Verabreichungsformen zu ermitteln, das heißt die Grenzkonzentrationen aufzufinden, die keine toxischen Reaktionen der Haut hervorrufen.

B. LITERATURÜBERSICHT

I. ÜBERSICHT ÜBER DIE GETESTETEN PSYCHOPHARMAKA

1. Entwicklung

Mit der Einführung des Chlorpromazins durch DELAY und DENIKER im Jahr 1952 begann die moderne psychiatrische Pharmakotherapie der Psychosen (8,23). Schon kurz vorher war 1949 von SCHLAN (52) und 1952 von FRANKL (17) die psychisch entspannende Wirkung von Glyzerinestern beschrieben worden. Man bezeichnete diese Stoffe als Tranquilizer. In den folgenden Jahren wurden weitere chemische Körper gefunden, deren Wirkung der des Chlorpromazins ähnlich war. Es handelte sich außer den Phenothiazinabkömmlingen, zu denen das Chlorpromazin zu rechnen ist, um Butyrophenone und Thioxanthenderivate. Nachdem Abkochungen der Blätter des indischen Strauches Rauwolfia serpentina in Indien schon vor Jahrhunderten zur Beruhigung von Geisteskranken verwendet wurden, gelang im Jahr 1952 die Isolierung des Reinalkaloids Reserpin, das kurze Zeit später mit ähnlichem Indikationsbereich wie Chlorpromazin in die psychiatrische Therapie eingeführt wurde (57). Etwa im gleichen Zeitraum wurde ein weiteres Kapitel der psychiatrischen Pharmakotherapie eingeleitet, als FLAHERTY (15) eine Beeinflussung der Stimmungslage durch Iproniazid beobachtete, während ZELLER et al. (58) die monoaminoxydasehemmende Wirkung

dieses Stoffes entdeckten. Auch LOOMER et al. (37) berichteten über Untersuchungen von Iproniazid, wobei sie das Pharmakon als "psychic energizer" bezeichneten. KUHN (33) entdeckte im Jahr 1957 die antidepressive Wirkung des Iminodibenzylderivats Imipramin, was 1958 durch KIELHOLZ und BATTEGAY (29) bestätigt wurde.

2. Chemie und Pharmakologie der getesteten Psychopharmaka

Die psychotropen Pharmaka wurden als Psychopharmaka bezeichnet. Zur Klassifizierung empfiehlt sich eine Einteilung nach klinischen Gesichtspunkten, bei der die chemischen Unterscheidungsmerkmale erst bei weiterer Unterteilung berücksichtigt werden. Nach PÖLDINGER (45) kann man die Psychopharmaka in 3 Gruppen einordnen:

I. Neuroleptica
II. Tranquilizer
III. Antidepressiva

Während Neuroleptica eine antipsychotische Wirkung haben, bezeichnet man hypnoticafreie Beruhigungsmittel ohne antipsychotische Wirkung als Tranquilizer. Antidepressiva weisen eine vorwiegend stimmungsaufhellende, hemmungslösende Wirkung auf.

I. Neuroleptica:

Reserpin ist ein Alkaloid aus Wurzeln und Blättern der Pflanze Rauwolfia serpentina. Es wurde von BEIN und Mitarbeitern (4,5) in reiner Form isoliert und seine Strukturformel klargelegt. Reserpin bewirkt eine Senkung des erhöhten Blutdrucks und Sedierung der Psyche (14), hat jedoch keine narkotische Wirkung. Bekannt ist, daß Reserpin Serotonin, Dopamin und Noradrenalin aus dem Gewebe freisetzt (40, 57).

Haloperidol, Triperidol, Methylperidol und Dipiperon gehören chemisch zu den Butyrophenon-Derivaten. Die pharmakologische Wirkung beruht auf einer Hemmung der spontanen Motorik, höhere Dosen erzeugen Ataxie (28). Die hypnotische Wirkung der Barbiturate wird verstärkt, antikonvulsive Eigenschaften fehlen. Das sympathische Nervensystem wird inhibiert, das parasympathische System kaum beeinflußt.

II. Tranquilizer:

Derivate des Propandiols, wie Meprobamat, wurden aus der Reihe der Zwischenneuronenblocker entwickelt. Es wirkt hauptsächlich auf die höheren Zentren, besonders auf das Thalamusgebiet (44). Begleiterscheinungen der Tranquilizer lassen sich vorwiegend von der Hemmung polysynaptischer Reflexe herleiten (34). Abasin weist zwar wegen seiner chemischen Struktur als aliphatischer

Alkohol eine Verwandtschaft zum Meprobamat auf, gehört jedoch aufgrund seiner Pharmakodynamik zu den Hypnotica. Atarax, ein Diphenylmethan-Derivat, ist chemisch wie pharmakologisch nahe mit Histamin verwandt. Neben der peripheren Wirkung besitzt es eine ausgeprägte psychosedative Wirkung aufgrund eines dämpfenden Effekts auf die Synapsen. Sein Hauptangriffspunkt liegt im Bereich der Stammganglien (34, 44, 47).

III. Antidepressiva:

Das Iminodibenzyl-Derivat Tofranil verstärkt bestimmte adrenerge Funktionen, peripher wirkt es stark anticholinergisch. Es hemmt die Monoaminoxydase nicht und hebt die zentral hemmende Wirkung von Reserpin auf (9, 22, 23, 33, 59). Insidon gehört chemisch zu den Iminostilben-Derivaten. Es vermindert ähnlich wie Tofranil die narkosepotenzierende Wirkung von Reserpin. Im Vordergrund der pharmakologischen Wirkungen steht sein leichter neuroleptischer Effekt. Das psychotrope Präparat hat für zahlreiche psychovegetative Störungen neue therapeutische Aspekte eröffnet (19, 21, 25, 36). Amitriptylin, ein Dibenzocykloheptadien-Derivat, ist in seiner Strukturformel dem Imipramin ähnlich. Wie dieses ruft Amitriptylin Sedation, Narkoseverstärkung und mäßigen Reserpinantagonismus hervor. Eine Inhibition der Monoaminoxydase erfolgt nicht. In abgeschwächtem Maße zeigt es Chlorpromazin-Eigenschaften mit Senkung der Körpertemperatur und des

Blutdrucks, sowie ausgeprägter Antihistaminwirkung. Im Gegensatz zur Phenothiazinwirkung wird jedoch wie bei Imipramin die motorische Aktivität nicht wesentlich beeinflußt, die periphere Noradrenalinwirkung scheint verstärkt. Daneben finden sich vagusdämpfende Eigenschaften durch intensiven Azetylcholin-Antagonismus und atropinähnliche Wirkungen, schwache Antiserotonineffekte, mäßige Blockierung des adrenergischen Systems und Hemmung der Magensaftsekretion (2, 27, 31). Eine umfangreiche klinische Prüfung hat gezeigt, daß Amitriptylin in kleinen Dosen stimmungsaufhellend und antriebssteigernd, in höherer Dosierung sedierend wirken kann (1, 10, 56).

Nortrilen ist ebenfalls ein Dibenzocykloheptadien-Derivat, das insbesondere bei depressiven Erscheinungen mit gehemmter psychischer Ausgangslage angewandt wird. Die psychostimulierende Eigenschaft des Amitriptylin wird durch Veränderung am Molekül dieses Stoffes verstärkt (49). Bei einem zentralen sympathicomimetischen Effekt ist die anticholinerge Wirkung von Nortrilen gering. Gegenüber den Neuroleptica besteht ein charakteristischer Antagonismus. Die Monoaminoxydasehemmer Marplan, Niamid und Nardil gehören chemisch zur Gruppe der Hydrazin-Derivate. Ihre pharmakologische Wirkung beruht auf einer Hemmung der Monoaminoxydase, wobei es an den Synapsen zu einer Anreicherung der Monoamine (Adrenalin, Noradrenalin, Serotonin) kommt. Wegen ihres hemmungslösenden antidepressiven Effekts erfolgt ihr Einsatz

bei vorwiegend gehemmten Depressionen. Die Monoaminoxydasehemmer potenzieren die Wirkung von Sympathicomimetika (16, 23, 30, 39, 43, 50).

II. Allergische Reaktionen auf die getesteten Psychopharmaka

Wie wohl bei jedem Einsatz von Medikamenten kommt es auch bei den Psychopharmaka zu einer Reihe von Nebenwirkungen unter anderem auch an der Haut, die sich meist in Photosensibilisierung oder anderen allergischen Reaktionen äußern. Da die Psychopharmaka häufig von Menschen genommen werden, die den Anforderungen und Anfechtungen des Alltags besser gewachsen sein wollen (55) und infolgedessen ziemlich unkontrolliert zur Anwendung kommen, darf man einen steigenden Einfluß dieser Medikamente auf das Problem der Arzneimittelallergien annehmen.

So berichtet STREHLER (55) über unerwünschte Nebenwirkungen von Tranquilizern, wobei es zu allergischen Erscheinungen, Psychosen und Agranulocytosen kam. Eine größere Anzahl von Veröffentlichungen berichtet über Nebenwirkungen des zu den Tranquilizern zählenden Meprobamat.
LEVAN (35) beobachtete erythematöse, manchmal mit Purpura einhergehende Exantheme an Prädilektionsstellen

wie große Gelenkbeugen. Von einem Fall von Purpura nach Gabe von Meprobamat berichtet FALK (13), nach einem zwei Monate später unternommenen Expositionsversuch traten generalisierter Juckreiz und Brennen an den früher befallenen Körperstellen auf. Zwei Krankheitsfälle beschreibt DORN (11, 12), bei denen es nach erfolgreichem therapeutischen Einsatz von Meprobamat zu urticariellen Erscheinungen sowie Gesichtsödem kam. Ebenfalls Urticaria als Ausdrucksform allergischer Reaktionen beobachteten BECKER et al. (3). Nach PENICHE (42) sind Nebenwirkungen von Meprobamat selten. Sie bestehen in angioneurotischen Ödemen, Urticaria und Somnolenz. Nach HOLLISTERs (26) Beobachtung traten nach Behandlung mit Meprobamat urticarielle, morbilliforme, petechiale oder erythematöse Exantheme auf. STEVANOVIC (54) beobachtete ein fixes Arzneimittelexanthem auf Meprobamat und POST (46) äußert den Verdacht, daß ein stark an Parapsoriasis varioliformis erinnerndes Krankheitsbild bei einer Patientin auf Meprobamat und Doriden zurückgeführt werden könnte. Nach HANSEN und WERNER (20) kann es nach Zufuhr von Tranquilizern und Neuroleptica zu vielgestaltigen allergischen Reaktionen in Form von morbilliformen, rubeoliformen, scarlatiniformen, hämorrhagischen und urticariellen Exanthemen kommen.

Auch bei Rauwolfia serpentina-Präparaten wurden allergische Reaktionen beobachtet, wie von HOLLISTER (26) ver-

einzelt Urticaria und Quincke-Ödem oder von BERNSTEIN und KLOTZ (6) gelegentlich erythematöse Exantheme, Urticaria und Verstopfung der Nase. ROSS (51) schildert einen Fall, wo es nach Dauertherapie mit Reserpin zu einem generalisierten, petechialen Exanthem kam, wobei sich später an einigen Stellen Ekchymosen entwickelten. Über Nebenwirkungen bei längerer Behandlung mit Abasin, das uns hier nur der Vollständigkeit halber beschäftigt, schreibt unter anderem MARCUSSEN (38). Bei ihm kam es bei einer Patientin unter Abasintherapie zu einem papulösen Arzneimittelexanthem. Mit dem verwandten Präparat Meprobamat konnte nach ursprünglicher Abheilung ein Rezidiv erzielt werden. Nach Gaben von Carbromal (Abasin) beobachtete BORRIE (7) in fünf Fällen ein purpura-ähnliches Ekzem, das mit starkem Pruritus einherging. NØRHOLM-PEDERSEN (41) fand bei einem Patienten, der jahrelang Carbromal genommen hatte, an zahlreichen Körperstellen kleinfleckige, leicht schuppende Effloreszenzen, die rötlich oder rötlich-blau gefärbt waren und an den Unterschenkeln Petechien aufwiesen. Über einen Fall von Hautreaktion und cerebralen Krampfanfällen nach kurzzeitiger Gabe von Tofranil berichten GESENSWAY und COHEN (18). Nach KUHN (33) scheinen die Nebenwirkungen bei Tofranilmedikation verhältnismäßig gering zu sein. Bei den behandelten Kranken kam es einige Male zu Juckreiz und flüchtigen Erythemen, gelegentlich, in relativ geringem Ausmaß, in Schmetterlingsform über

Nase und Wangen oder in Form verschieden ausgedehnter Flecken bis zum fast generalisierten urticariellen Exanthem. Ähnlich wie die Phenothiazin-Derivate führen die des Iminodibenzyls zu Photosensibilisierung.

Aufgrund der mehrfach beobachteten allergischen Reaktionen wurde von DORN (11) im Jahre 1958 angeregt, vor Verabreichung von Psychopharmaka Epicutantests durchzuführen.

C. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Die eigenen Untersuchungen erstreckten sich auf ausgewählte Psychopharmaka, wobei in Verdünnungsreihen diejenigen Wirkstoffkonzentrationen ermittelt wurden, die sowohl am Tier als auch an Testpersonen keine toxischen Hautreaktionen verursachten.

I. MATERIAL

1. Versuchstiere:

Für die Untersuchungen wurden ausnahmslos männliche Albinomeerschweinchen (Stamm: Pirbright-White) mit einem Lebendgewicht von ca. 400 g und etwa gleichem Alter verwendet.

2. Testpersonen:

Als freiwillige Probanden dienten Patienten der Universitäts-Hautklinik Würzburg, bei denen aus der Anamnese eine allergische Reaktionsbereitschaft nicht bekannt war.

3. Testsubstanzen:

Als Testsubstanzen dienten Reinsubstanz, Ampullen, Tabletten evtl. Dragees und Tropflösungen ausgewählter Psychopharmaka. Reinsubstanzen und Aufbereitungsformen wurden uns von den Herstellerfirmen zur Verfügung gestellt. Die Psychopharmaka, die in unseren Versuchen zur

Testung gelangten, kann man nach PÖLDINGER (45) in drei Gruppen einteilen:

I. Neuroleptica
II. Tranquilizer
III. Antidepressiva

Sie werden im folgenden mit ihren chemischen Kurzbezeichnungen, Strukturformeln und Angaben über die Löslichkeit aufgeführt (Tabelle I und II).

T A B E L L E I.

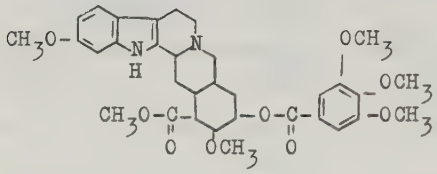
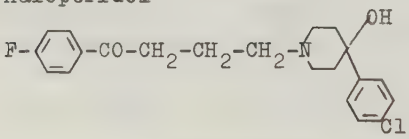
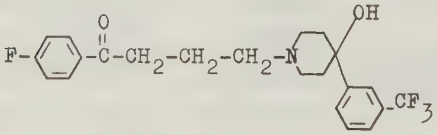
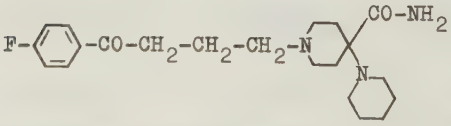
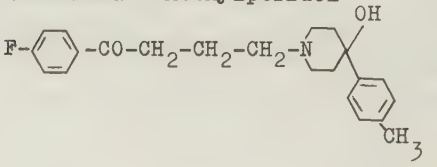
Übersicht über die verwendeten Stammlösungen

Chemische Kurzbezeichnung	Handelsname		
I. Neuroleptika			
Reserpin	Serpasil	Reinsubstanz	1 mg = 1 ml
		Ampullen	1 mg = 1 ml
		Dragee	1 mg = 1 ml
Haloperidol		Ampullen	5 mg = 1 ml
		Tropflösung	2 mg = 1 ml
Triperidol		Ampullen	2,5 mg = 1 ml
		Tropflösung	1 mg = 1 ml
Methylperidol	Luvatrena	Reinsubstanz	5 mg = 1 ml
		Ampullen	5 mg = 1 ml
		Tabletten	5 mg = 1 ml
Fluorpripamid	Dipiperon	Tabletten	40 mg = 1 ml
II. Tranquilizer			
Meprobamat	Cyrpon	Reinsubstanz	200 mg = 1 ml
	Miltaun	Tabletten	200 mg = 1 ml
Carbromal	Abasin	Reinsubstanz	250 mg = 1 ml
		Tabletten	250 mg = 1 ml
Hydroxicin	Atarax	Reinsubstanz	400 mg = 1 ml
		Ampullen	100 mg = 1 ml
		Tabletten	100 mg = 1 ml

Chemische Kurzbezeichnung	Handelsname		
III. Antidepressiva			
Imipramin	Tofranil	Reinsubstanz	25 mg = 1 ml
		Dragee	25 mg = 1 ml
Opipramol	Insidon	Reinsubstanz	50 mg = 1 ml
		Dragee	50 mg = 1 ml
Amitriptylin	Laroxyl	Reinsubstanz	10 mg = 1 ml
		Ampullen	50 mg = 1 ml
		Dragee	25 mg = 1 ml
	Saroten	Reinsubstanz	25 mg = 1 ml
		Dragee	25 mg = 1 ml
	Tryptizol	Reinsubstanz	25 mg = 1 ml
		Ampullen	10 mg = 1 ml
		Tabletten	25 mg = 1 ml
Nortriptylin	Nortrilen	Reinsubstanz	10 mg = 1 ml
		Ampullen	10 mg = 1 ml
		Dragee	25 mg = 1 ml
Isocarboxacid	Marplan	Reinsubstanz	10 mg = 1 ml
		Tabletten	10 mg = 1 ml
Nialamid	Niamid	Tabletten	25 mg = 1 ml
Phenelzin	Nardil	Reinsubstanz	15 mg = 1 ml
		Dragee	15 mg = 1 ml

T A B E L L E II

Strukturformeln und Löslichkeit

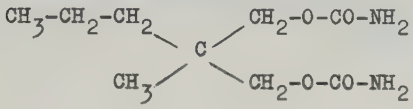
Chemische Strukturformel	Löslichkeit
I. Neuroleptika	
Rauwolfiaalkaloide	
Reserpin 	praktisch unlöslich in Wasser; löslich in Olivenöl, Benzol; leicht löslich in $CHCl_3$ und Eisessig.
Butyrophenone	
Haloperidol 	praktisch unlöslich in Wasser; löslich in Chloroform (6 %), kaum löslich in Methanol (1-3 %), Azeton Benzin.
Triperidol 	praktisch unlöslich in Wasser.
Dipiperon 	500 mg/ml Wasser löslich.
Luvatrena = Methylperidol 	1,4 % in Wasser löslich 12,8 % in Chloroform 28 % in Methanol 8 % in Aethanol löslich.

Chemische Strukturformel	Löslichkeit

II. Tranquilizer

Glykol Derivate

Meprobamat = Cyrpon, Miltaun



0,28 % in 100 ml Wasser löslich; gut löslich in den meisten organischen Lösungsmitteln.

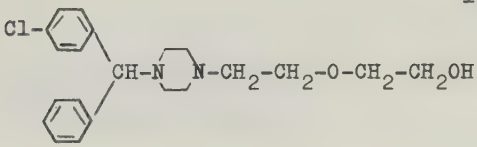
Carbromal = Abasin

0,15 % in Wasser von 22 - 25°C löslich.

Diphenylmethan Derivate

Hydroxyzin = Atarax

in Wasser und Alkohol leicht löslich.

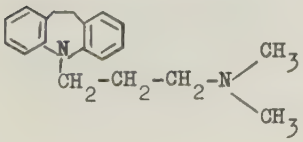


III. Antidepressiva

Iminodibenzyl Derivate

Imipramin = Tofranil

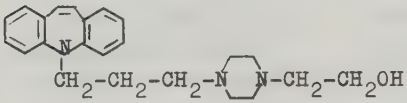
in Wasser leicht löslich; in Alkohol relativ gut löslich; in Azeton nur schwer löslich.



Chemische Strukturformel	Löslichkeit

Iminostilben Derivate

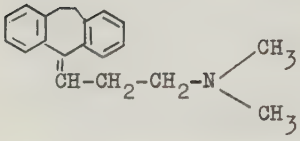
Opipramol = Insidon



in Wasser leicht löslich; in Alkohol relativ gut löslich; in Azeton sehr schwer löslich.

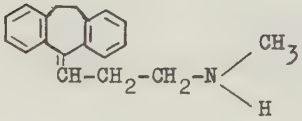
Dibenzocycloheptadien Derivate

Amitriptylin = Laroxyl
Saroten
Tryptizol



in Wasser leicht löslich.

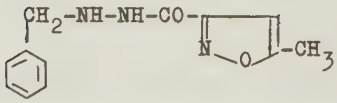
Nortriptylin = Nortrilen



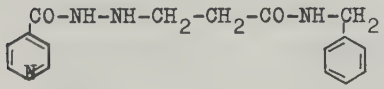
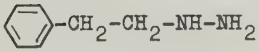
in Wasser, Chloroform und Alkohol löslich; in organischen Lösungsmitteln unlöslich.

Monoaminoxydasehemmer

Isocarboxazid = Marplan



0,05 % in Wasser von 100°C löslich.
1,2 % in 95 % Alkohol
2 % in Propylenglykol

Chemische Strukturformel	Löslichkeit
Nialamid = Niamid 	in schwach sauren Mitteln gut löslich; relativ gering wasserlöslich.
Phenelzin = Nardil 	mäßig wasserlöslich.

II. METHODIK

1. Bereitung der Stammlösungen (Konzentration 1)

a) Reinsubstanzen:

Zur Herstellung der Stammlösungen der Reinsubstanzen wurde die jeweils in den Verabreichungsformen enthaltene Wirksubstanzmenge mittels einer Präzisionswaage abgewogen und in 1 ml isotoner Kochsalzlösung gelöst.

b) Tabletten:

Stammlösung war hier die Lösung bzw. Aufschwemmung fein pulverisierter Tabletten in 1 ml isotoner Kochsalzlösung. Bei in physiologischer Kochsalzlösung unlöslichen Stoffen wurde, um sicher zu erwartende Nebenwirkungen auszuschließen, auf die Verwendung anderer Lösungsmittel wie Eisessig, Benzol, Chloroform, Azeton, Benzin und Methanol oder Äthanol verzichtet. Die Intracutantestung dieser in isotoner Kochsalzlösung unlöslichen suspendierten Substanzen gestaltete sich sehr schwierig, da die spezifisch schwereren wasserunlöslichen Substanzkristalle im Zylinder der zur Injektion verwendeten Tuberculinspritzen trotz ständigen Schüttelns durchweg sedimentierten. Unter diesen Umständen ist eine Aussage über die intracutan eingebrachte Wirksubstanzmenge zweifelhaft. Die Abweichquote dürfte, wie auch KRAUSS (32) angibt, mindestens 30 - 50 % erreichen.

c) Dragees:

Stammlösung war die Lösung bzw. Aufschwemmung des pulverisierten Drageeinhalts nach Abwaschen der Mantelsubstanz bis zur Kernschicht in 1 ml isotoner Kochsalzlösung. Bei Wasserunlöslichkeit der Substanzen kam es zu ähnlichen Schwierigkeiten wie bei den Tablettenformen. Auch hier kann keine gültige Aussage gemacht werden.

d) Ampullen:

Als Stammlösung wurde 1 ml des Ampulleninhalts angenommen.

2. Herstellung der Verdünnungsreihen

Von den Stammlösungen der Reinsubstanzen und Verabreichungsformen wurden Verdünnungsreihen hergestellt. Dies erfolgte im chemischen Laboratorium unter sterilen Bedingungen. Die Stammlösungen jeder Testsubstanz wurden mit isotoner Kochsalzlösung zu Lösungen der Konzentration 1/2, 10^{-1}, 10^{-2} und 10^{-3} verdünnt und in verschlossenen Reagenzgläsern bereitgestellt. Wir waren uns darüber im Klaren, daß bei in Wasser unlöslichen Tabletten-, Dragee- und Reinsubstanzen aufgrund der ungleichmäßigen Verteilung der suspendierten Substanzkristalle im Lösungsmittel die Verdünnungsreihen einer zum Teil nicht unerheblichen Verfälschung unterliegen konnten.

3. Tierversuche

Die Untersuchungen wurden mit jeder Testsubstanz an jeweils fünf Tieren vergleichend durchgeführt. Die Meerschweinchen wurden an beiden Flanken in einem Streifen von 5 x 10 cm sorgfältig rasiert und die Haut entsprechend der Anzahl der Verdünnungen mit fünf Markierungsstreifen versehen, wobei vorgesehen war, daß die einzelnen Lösungen immer an der entsprechenden Markierung injiziert werden sollten. Die Injektion der Testlösungen erfolgte unter sterilen Kautelen mit Tuberculinspritzen, mit deren Hilfe eine konstante Quaddelmenge von 0,05 ml abgegeben werden konnte. Wir erhielten nach erfolgter Injektion durchweg deutlich tastbare Papeln von 2 - 3 mm Durchmesser. Die Tiere wurden numeriert und in Einzelkäfigen aufbewahrt, die Hautreaktionen 24, 48 und 72 Stunden nach der Injektion abgelesen. In der Beurteilung orientierten wir uns nach dem von KRAUSS (32) angegebenen Bewertungsschema.

Bewertungsschema der Hautreaktionen (nach KRAUSS)

Bewertung 4: Nekrose- bzw. Erosions- oder Ulcusbildung
Bewertung 3: Zentral-anämische Reaktion mit Infiltrat
Bewertung 2: Tastbares Infiltrat im Sinne einer Papel
Bewertung 1: Deutliche Rötung
Bewertung +/- Erythem im Bereich der Einstichstelle
Bewertung 0: Keinerlei Reaktion

Zwischenbewertungen 1 - 2 oder 2 - 1 bedeuten eine Zunahme oder Reduzierung des Lokalbefundes.

4. Versuche an Testpersonen

Die Testung der Psychopharmaka an freiwilligen Probanden erfolgte je nach Löslichkeit des betreffenden Stoffes entweder im Intracutan- oder Scratch-Test. Bei ersterem wurde diejenige Konzentration injiziert, die im vorangegangenen Tierversuch höchstens eine Reaktion der Bewertung +/- oder 1 hervorgerufen hatte.
Die Hautreaktionen wurden beim Intracutantest nach 24 bzw. 48 Stunden, beim Scratchtest nach 15 bzw. 30 Minuten abgelesen. Die Bewertung erfolgte nach den schon beschriebenen Maßstäben.

III. ERGEBNISSE

Die Ergebnisse unserer Untersuchungen sind aus den Tabellen III bis V ersichtlich, wobei folgende Zeichenerklärungen zum Verständnis der Tabellen zu beachten sind:

Zeichen: T = Versuchstier
K = Kontrollversuch mit physiologischer Kochsalzlösung
Konz. = Verdünnungsreihe
\- = Testlösung nicht injizierbar.

T A B E L L E III/1

Ergebnisse der Intracutantests bei Meerschweinchen

I. Neuroleptika

Rauwolfiaalkaloide - Reserpin

Reinsubstanz:	24h					48h					72h				
Konz.	1	1/2	10^{-1}	10^{-2}	10^{-3}	1	1/2	10^{-1}	10^{-2}	10^{-3}	1	1/2	10^{-1}	10^{-2}	10^{-3}
T	2	2	1	0	0	+/-	0	0	0	0	0	0	0	0	0
T	2	2	1	0	0	2	+/-	0	0	0	1	0	0	0	0
T	2	1-2	0	0	0	+/-	+/-	0	0	0	1	0	0	0	0
T	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
T	+/-	+/-	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Ampullen:															
T	3-4	1	1	+/-	0	3-4	+/-	0	0	0	3	+/-	0	0	0
T	3	2	2	0	0	3	2	2	0	0	3	2	0	0	0
T	3	3	1	0	0	3	3	+/-	0	0	3	2	0	0	0
T	3	3	+/-	0	0			tot							
T	3	2-3	+/-	0	0			tot							
Dragee:															
T	2	2	1-2	+/-	0	1-2	1-2	+/-	0	0	1	+/-	0	0	0
T	2	2	1-2	0	0	1-2	1-2	+/-	0	0	1	+/-	0	0	0
T	2	2	1-2	+/-	0	2	1-2	1	0	0	2	1	0	0	0
T	2	2	1-2	0	0			tot							
T	2	2	1-2	0	0			tot							

T A B E L L E III/2

Butyrophenone

Haloperidol

Reinsubstanz wurde nicht zur Verfügung gestellt

Ampullen:	24h					48h					72h				
Konz.	1	1/2	10^{-1}	10^{-2}	10^{-3}	1	1/2	10^{-1}	10^{-2}	10^{-3}	1	1/2	10^{-1}	10^{-2}	10^{-3}
T	3	3	2	1	0	3	3	1	1	0	3	3	+/-	0	0
T	3	2	+/-	0	0	3	3	0	0	0	3	3	0	0	0
T	3	2	1	0	0	3	3	0	0	0	3	3	0	0	0
T	3	3	2	0	0	3	3	1	0	0	3	3	0	0	0
T	3	2-3	1	0	0	3	3	0	0	0	3	3	0	0	0
Tropflösung:															
T	3	3	2	0	0	3	3	2	0	0	3	3	1	0	0
T	3	2-3	2	0	0	3	2	+/-	0	0	3	2-3	0	0	0
T	3	3	2	0	0	3	3	1	0	0	3	3	1	0	0
T	3	3	2	+/-	0	3	3	2	0	0	3	3	1	0	0
T	3	2	1	0	0	3	2	+/-	0	0	3	3	0	0	0

T A B E L L E III/3

Triperidol

Ampullen:	24h					48h					72h				
Konz.	1	1/2	10^{-1}	10^{-2}	10^{-3}	1	1/2	10^{-1}	10^{-2}	10^{-3}	1	1/2	10^{-1}	10^{-2}	10^{-3}
T	3	1	+/-	0	0	3	2	0	0	0	3	+/-	+/-	0	0
T	3	1	0	0	0	3	2	0	0	0	3	+/-	0	0	0
T	3	2	1	0	0	3	2	1	0	0	3	0	0	0	0
T	3	2	0	0	0	3	2	0	0	0	3	+/-	0	0	0
T	3	2	1	0	0	3	1	0	0	0	3	1	0	0	0
Tropflösungen:															
T	3	2	0	0	0	3	1-2	0	0	0	3	1-2	0	0	0
T	3	2	+/-	0	0	3	2	0	0	0	2-3	+/-	0	0	0
T	3	2	1	0	0	3	2	1	0	0	2-3	+/-	0	0	0
T	3	2	+/-	0	0	3	2	+/-	0	0	3	1	0	0	0
T	3	2	1	0	0	3	2	+/-	0	0	3	+/-	0	0	0
Dipiperon:															
Tabletten:															
T	3	1-2	1	0	0	3	+/-	0	0	0	3	0	0	0	0
T	3	1	+/-	0	0	3	1	+/-	0	0	3	1	0	0	0
T	3	3	2	1	+/-	3	3	2	0	0	3	3	+/-	0	0
T	3	3	1-2	0	0	3	3	1	0	0	2-3	2-3	0	0	0
T	3	3	2	1	0	3	3	2	+/-	0	3	3	1	0	0

T A B E L L E III/4

Luvatrena

Reinsubstanz			24h					48h					72h		
Konz.	1	1/2	10^{-1}	10^{-2}	10^{-3}	1	1/2	10^{-1}	10^{-2}	10^{-3}	1	1/2	10^{-1}	10^{-2}	10^{-3}
T	2-3	2	0	0	0			tot							
T	2	1-2	0	0	0	+/-	+/-	0	0	0	1	+/-	0	0	0
T	2	1-2	0	0	0	+/-	+/-	0	0	0	+/-	+/-	0	0	0
T	1-2	1	0	0	0	+/-	+/-	0	0	0	+/-	0	0	0	0
T	1	1	0	0	0	+/-	+/-	0	0	0	0	0	0	0	0
Ampullen:															
T	3	3	2-3	0	0	3	2-3	2	0	0	3	2-3	1-2	0	0
T	3	3	2-3	0	0	3	3	2-3	0	0	3	3	1-2	0	0
T	3	3	2-3	+/-	0	3	3	2-3	0	0	3	2-3	2	0	0
T	3	3	2-3	+/-	0	3	3	2-3	0	0	3	2-3	2	0	0
T	3	3	2	+/-	0	3	3	2-3	0	0	3	2-3	1-2	0	0
Tabletten:															
T	2-3	1-2	+/-	+/-	0	1-2	1-2	0	0	0	1	+/-	0	0	0
T	2	2	+/-	+/-	0	2	2	+/-	0	0			tot		
T	2	2	+/-	+/-	0	1-2	1-2	+/-	0	0	+/-	+/-	0	0	0
T	2	2	+/-	+/-	0	2	1	0	0	0	+/-	+/-	0	0	0
T	2	2	+/-	0	0	2	1-2	0	0	0	2	1	0	0	0

T A B E L L E III/5

II. Tranquilizer

Glykol Derivate:

Meprobamat = Cyrpon, Miltaun

Reinsubstanz				24h					48h					72h	
Konz.	1	1/2	10^{-1}	10^{-2}	10^{-3}	1	1/2	10^{-1}	10^{-2}	10^{-3}	1	1/2	10^{-1}	10^{-2}	10^{-3}
T	2	2	2	0	0	1	2	1	0	0	0	0	0	+/-	+/-
T	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	+/-	+/-
T	2	2	1	0	0	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0
T	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
T							tot nach 24h								
Tabletten															
T	-	2	+/-	0	0	-	1	0	0	0	-	+/-	0	0	0
T	-	1	1	+/-	0	-	1	0	0	0	-	+/-	0	0	0
T	2	1-2	1	0	0	2	1	0	0	0	2	1	0	0	0
T	-	1	0	0	0	-	1	0	0	0	-	+/-	0	0	0
T	tot nach 12h														

T A B E L L E III/6

Glykol Derivate

Carbromal = Abasin

Reinsubstanz	24h					48h					72h				
Konz.	1	1/2	10^{-1}	10^{-2}	10^{-3}	1	1/2	10^{-1}	10^{-2}	10^{-3}	1	1/2	10^{-1}	10^{-2}	10^{-3}
	1	+/-	+/-	0	0	+/-	0	0	0	0	+/-	0	0	0	0
	1	+/-	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	+/-	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	+/-	+/-	0	0	0	+/-	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	+/-	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Tabletten															
	-	2	1	0	0	-	2	2	0	0	-	1	1	0	0
	-	1	1	0	0	-	1	1	0	0	-	1	+/-	0	0
	+/-	1	1	+/-	0	0	+/-	0	0	0	0	+/-	+/-	0	0
	-	1-2	1-2	+/-	0	-	1	0	0	0	-	+/-	+/-	0	0
	-	2	+/-	+/-	0	-	+/-	+/-	0	0	-	+/-	0	0	0

T A B E L L E III/7

Diphenylmethan Derivate

Hydroxicin = Atarax

Reinsubstanz	24h					48h					72h				
Konz.	1	1/2	10^{-1}	10^{-2}	10^{-3}	1	1/2	10^{-1}	10^{-2}	10^{-3}	1	1/2	10^{-1}	10^{-2}	10^{-3}
T	4	4	3	3	0	4	4	3-4	3	0	4	4	3	3	0
T	4	4	3	2-3	+/-	4	4	3	3	0	4	4	3	3	0
T	4	4	3	3	0	4	4	3	3	0	4	4	3	3	0
T	4	4	3	3	0	4	4	3-4	3	0	4	4	3-4	3	0
T	4	4	3-4	2	+/-	4	4	3-4	2	0	4	4	3-4	2	0
Ampullen															
T	3-4	3-4	3-4	0	0	3-4	3-4	3-4	0	0	3-4	3-4	3	0	0
T	3-4	3-4	3-4	1	0	3-4	3-4	3-4	0	0	3-4	3-4	3	0	0
T	3-4	3-4	3-4	+/-	0	3-4	3-4	3-4	0	0	3-4	3-4	3	0	0
T	3-4	3-4	3-4	0	0		tot								
T	4	4	4	2	0		tot								
Tabletten															
T	-	-	3	+/-	0	-	-	3	0	0	-	-	3	0	0
T	-	-	3	+/-	0	-	-	3	0	0			tot		
T	-	-	3	1	0	-	-	3	1	0	-	-	3	+/-	0
T	-	-	3-4	+/-	0	-	-	3	0	0	-	-	3	0	0
T	-	-	3-4	1-2	+/-	-	-	3	1	0	-	-	3	0	0

T A B E L L E III/8

III. Antidepressiva

Iminodibenzyl Derivate

Imipramin = Tofranil

Reinsubstanz	24h					48h					72h				
Konz.	1	1/2	10^{-1}	10^{-2}	10^{-3}	1	1/2	10^{-1}	10^{-2}	10^{-3}	1	1/2	10^{-1}	10^{-2}	10^{-3}
T	3	3	2	0	0	3	3	1-2	0	0	3-4	3	1	0	0
T	3	3	2-3	0	0	3	3	1-2	0	0	3-4	3	+/-	0	0
T	3	3	2	0	0	3	3	2-3	0	0	3	3	2	0	0
T	3	3	2-3	0	0	3	3	2-3	0	0	3	3	1	0	0
T	3	3	2-3	0	0	3	3	1	0	0	3	3	1	0	0
Dragee															
T	3-4	3	1	1	+/-	3	3	+/-	1	0	3	3	0	0	0
T	3	3	0	0	0			tot							
T	3-4	3	2	1	0	3-4	3	1-2	+/-	0	3-4	3	1	0	0
T	3-4	3	3	+/-	0	3-4	3	3	1	0	3-4	3	3	0	0
T	3	3	+/-	0	0			tot							

T A B E L L E III/9

Iminostilben Derivate

Opipramol = Insidon

Reinsubstanz	24h					48h					72h				
Konz.	1	1/2	10^{-1}	10^{-2}	10^{-3}	1	1/2	10^{-1}	10^{-2}	10^{-3}	1	1/2	10^{-1}	10^{-2}	10^{-3}
T	4	4	3	2	0	4	3-4	3	0	0	4	4	3	0	0
T	4	4	3-4	+/-	0	4	4	4	0	0	4	4	3	0	0
T	3-4	3	3	+/-	0	4	4	3-4	0	0	4	3	3	0	0
T	3-4	3-4	3	1	0	4	4	3-4	0	0	4	3-4	3	0	0
T	4	4	3	+/-	0	4	4	3	0	0	3-4	3-4	3	0	0
Dragee															
T	3-4	3	3	+/-	0	3	3	3	0	0	3	3	3	0	0
T	3	3	3	1	0	3	3	3	1	+/-	3	3	3	+/-	0
T	3-4	3	3	+/-	0	3	3	3	+/-	0	3	3	3	+/-	0
T	3-4	3	3	+/-	0	3	3	3	0	0	3	3	3	0	0
T	3	3	3	0	0	3	3	3	1	0	3	3	3	0	0

T A B E L L E III/10

Dibenzozycloheptadien Derivate

Amitriptylin = Laroxyl

Reinsubstanz	24h					48h					72h				
Konz.	1	1/2	10^{-1}	10^{-2}	10^{-3}	1	1/2	10^{-1}	10^{-2}	10^{-3}	1	1/2	10^{-1}	10^{-2}	10^{-3}
T	3	3	+/-	0	0	3	3	+/-	0	0	3	3	+/-	0	0
T	3	3	2-3	0	0	3	3	2	0	0	3	3	+/-	0	0
T	3	3	+/-	0	0	3	3	2	0	0	3	3	2	0	0
T	3	3	2-3	0	0	3	3	2-3	0	0	3	3	2-3	0	0
T	3	3	2	0	0	3	3	1-2	0	0	3	3	2	0	0
Ampullen															
T	3	3	2	1	0	3	3	2	0	0	3-4	2	2	0	0
T	3	3	1	0	0	3	3	1	0	0	3	3	1	0	0
T	3-4	3	2	0	0	3-4	3	2	0	0	3-4	3	2	0	0
T	3-4	3-4	2	0	0	3	3	1	0	0	3	3	1	0	0
T	3	3	2	+/-	0	3	3	2	0	0	3-4	3	2	0	0
Dragee															
T	3	3	0	0	0	3	3	+/-	0	0	3	3	1-2	0	0
T	3-4	3	0	0	0			tot							
T	3	3	+/-	+/-	0	3	3	+/-	0	0	3	3	+/-	0	0
T	3-4	3	2-3	+/-	0	3	3	2-3	0	0	3	3	2-3	0	0
T	3-4	3	1	0	0			tot							

T A B E L L E III/11

Amitriptylin = Tryptizol

Reinsubstanz	24h					48h					72h				
Konz.	1	1/2	10^{-1}	10^{-2}	10^{-3}	1	1/2	10^{-1}	10^{-2}	10^{-3}	1	1/2	10^{-1}	10^{-2}	10^{-3}
T	3	3	2-3	0	0	3	3	2	0	0	3	3	2	0	0
T	3	3	2-3	0	0	3	3	2	0	0	3	3	2	0	0
T	3	3	2-3	0	0	3	3	2	0	0	3	3	2	0	0
T	3	3	2-3	0	0	3	3	2	0	0	3	3	2	0	0
T	3	3	2	0	0	3	3	2	0	0	3	3	2	0	0
Ampullen															
T	3	3	2	0	0	3	3	2	0	0	3-4	3	0	0	0
T	3	3	2	1	0	3	3	2	0	0	3	3	0	0	0
T	3-4	3-4	2	1	0	3	3	1	0	0	3	3	0	0	0
T	3	3	2	0	0	3	3	2	0	0	3	3	0	0	0
T	3	3	2	0	0	3-4	3	2	0	0	3-4	3	0	0	0
Tabletten															
T	3	3	1-2	0	0	3	3	1-2	0	0	3	3	1-2	0	0
T	3	3	1	0	0			tot							
T	3	3	1	0	0	3	3	1-2	0	0	3	3	+/-	0	0
T	3	3	2-3	0	0	3	3	2-3	0	0	3	3	0	0	0
T	3	3	1	0	0			tot							

T A B E L L E III/12

Amitriptylin = Saroten

Reinsubstanz	24h					48h					72h				
Konz.	1	1/2	10^{-1}	10^{-2}	10^{-3}	1	1/2	10^{-1}	10^{-2}	10^{-3}	1	1/2	10^{-1}	10^{-2}	10^{-3}
T	3-4	3	3	1-2	0	3-4	3	3	0	0	3-4	3	3	0	0
T	3	3	+/-	0	0	3	3	1	0	0	3	3	1	0	0
T	3-4	3-4	+/-	0	0	3	3	2	0	0	3	3	2	0	0
T	3	3	1	0	0	3	3	1	0	0	3	3	1	0	0
T	3	3	1	0	0	3	3	1	0	0	3	3	1	0	0
Dragee															
T	3	3	2-3	0	0	3	3	2-3	0	0	3	3	1-2	0	0
T	3	3	+/-	0	0			tot							
T	3	3	+/-	0	0	3	3	+/-	0	0	3	3	+/-	0	0
T	3	3	+/-	0	0	3-4	3	1-2	0	0	3	3	+/-	0	0

T A B E L L E III/13

Nortriptylin = Nortrilen

Reinsubstanz	24h					48h					72h				
Konz.	1	1/2	10^{-1}	10^{-2}	10^{-3}	1	1/2	10^{-1}	10^{-2}	10^{-3}	1	1/2	10^{-1}	10^{-2}	10^{-3}
T	3	3	0	0	0	3	2-3	0	0	0	3	2-3	0	0	0
T	3	3	0	0	0	3	3	0	0	0	3	3	0	0	0
T	3	3	0	0	0	3	3	0	0	0	3	3	0	0	0
T	3	3	2-3	0	0	3	2-3	0	0	0	3	1	0	0	0
T	3	3	0	0	0	3	3	0	0	0	3	3	0	0	0
Ampullen															
T	3	3	2	0	0	3	3	+/-	0	0	3	3	+/-	0	0
T	3	3	1-2	0	0	3	3	+/-	0	0	3	3	0	0	0
T	3	3	1-2	0	0	3	3	2	0	0	3	3	0	0	0
T	3	3	2	0	0	3	3	2	0	0	3	3	0	0	0
T	3	3	1	0	0	3	3	1-2	0	0	3	3	0	0	0
Dragee															
T	3	3	2-3	0	0	3-4	3	2-3	0	0	2-3	2-3	2-3	0	0
T	3	3	2-3	0	0			tot							
T	3	3	2-3	0	0	3	3	3	+/-	0	3	3	2-3	0	0
T	3	3	2-3	+/-	0	3	3	2-3	+/-	0	3	3	2-3	0	0

T A B E L L E III/14

Monoaminoxydasehemmer

Isocarboxacid = Marplan

Reinsubstanz															
				24h					48h					72h	
Konz.	1	1/2	10^{-1}	10^{-2}	10^{-3}	1	1/2	10^{-1}	10^{-2}	10^{-3}	1	1/2	10^{-1}	10^{-2}	10^{-3}
T	1	+/-	0	0	0	+/-	0	0	0	0	0	0	0	0	0
T T	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
T T T	1	1	1	+/-	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
T T T T	+/-	1	+/-	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
T T T T T	1-2	1-2	0	+/-	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Tabletten															
T	2	2	0	0	0	2	2	+/-	0	0	1	+/-	0	0	0
T T	2	1-2	+/-	0	0	2	2	+/-	0	0	2	1	0	0	0
T T T	2	2	1	0	0	2	2	+/-	0	0	2	1	0	0	0
T T T T	2	2	2	+/-	0	2	2	+/-	0	0	1	+/-	0	0	0
T T T T T	2	2	+/-	0	0	2	1	0	0	0	2	1	0	0	0

T A B E L L E III/15

Nialamid = Niamid

Tabletten	24h					48h					72h				
Konz.	1	1/2	10^{-1}	10^{-2}	10^{-3}	1	1/2	10^{-1}	10^{-2}	10^{-3}	1	1/2	10^{-1}	10^{-2}	10^{-3}
T	-	-	2	+/-	0	-	-	1	0	0	-	-	0	0	0
T	-	2	1	+/-	0	-	1	0	0	0			tot		
T	-	-	1	+/-	0	-	-	1	+/-	0	-	-	+/-	0	0
T	-	2	+/-	0	0	-	2	1	0	0	-	1	+/-	0	0
T	-	+/-	+/-	0	0	-	2	+/-	0	0	-	1	+/-	0	0
Phenelzin = Nardil															
Reinsubstanz															
T	3	3	2-3	0	0	3	3	2	0	0	3	2-3	1-2	0	0
T	3	3	2-3	+/-	0	3	2-3	2	0	0	3	3	1-2	0	0
T	3	3	2	0	0	3	3	2	0	0	3	2-3	2-3	0	0
T	3	3	2	+/-	0	3	3	2	0	0	3	2-3	1	0	0
T	3	3	2-3	0	0	3	3	2-3	0	0	3	3	1-2	0	0
Dragee															
T	3	3	+/-	0	0	3-4	3	2	+/-	0	3-4	3	+/-	0	0
T	3	3	2-3	0	0			tot							
T	3	2-3	2-3	0	0	3-4	3	3	0	0	3-4	3	2-3	0	0
T	3	3	+/-	0	0	3-4	3	2	0	0	3-4	3	1	0	0

T A B E L L E IV/1

Testergebnisse an Patienten

Reserpin Intracutantest			Reinsubstanz	Befund nach 24h: Konz. 10^{-1}	10^{-2}	10^{-3}	K
L.E.	♀	38 J.	Ekzem	0	0	0	0
S.E.	♀	41 J.	Ulcus cruris	0	0	0	0
N.H.	♀	21 J.	Pruritus	0	0	0	0
S.A.	♀	65 J.	M.Duhring	0	0	0	0

Reserpin Intracutantest			Ampullen	Befund nach 24h: Konz. 10^{-1}	10^{-2}	10^{-3}	K
L.E.	♀	38 J.	Ekzem	0	0	0	0
S.E.	♀	41 J.	Ulcus cruris	0	0	0	0
N.H.	♀	21 J.	Pruritus	0	0	0	0
S.A.	♀	65 J.	M.Duhring	0	0	0	0

Reserpin Scratchtest			Tabletten	Befund nach: 15 min	30 min	K
L.E.	♀	38 J.	Ekzem	0	0	0
S.E.	♀	41 J.	Ulcus cruris	0	0	0
N.H.	♀	21 J.	Pruritus	0	0	0
S.A.	♀	65 J.	M.Duhring	0	0	0

Haloperidol Intracutantest			Ampullen	Befund nach 24h: Konz. 10^{-1}	10^{-2}	10^{-3}	K
L.A.	♀	38 J.	Ekzem	0	0	0	0
S.E.	♀	41 J.	Ulcus cruris	0	0	0	0
N.H.	♀	21 J.	Pruritus	0	0	0	0
S.A.	♀	65 J.	M.Duhring	0	0	0	0
H.M.	♀	75 J.	Ulcus cruris	0	0	0	0

Befund nach 48h:

Sämtliche Injektions- und Scratchstellen neg.

T A B E L L E IV/2

Testergebnisse an Patienten

Haloperidol Scratchtest		Tropflösung	Befund nach: 15 min	30 min	K
L.A. ♀ 38 J.		Ekzem	0	0	0
S.E. ♀ 41 J.		Ulcus cruris	0	0	0
N.H. ♀ 21 J.		Pruritus	0	0	0
S.A. ♀ 65 J.		M.Duhring	0	0	0
H.M. ♀ 75 J.		Ulcus cruris	0	0	0

Triperidol Intracutantest		Ampullen	Befund nach 24^h: Konz.	10^{-1}	10^{-2}	10^{-3}	K
L.A. ♀ 38 J.		Ekzem		0	0	0	0
S.E. ♀ 41 J.		Ulcus cruris		0	0	0	0
N.H. ♀ 21 J.		Pruritus		0	0	0	0
S.A. ♀ 65 J.		M.Duhring		0	0	0	0
H.M. ♀ 75 J.		Ulcus cruris		0	0	0	0

Triperidol Scratchtest		Tropflösung	Befund nach: 15 min	30 min	K
L.A. ♀ 38 J.		Ekzem	0	0	0
S.E. ♀ 41 J.		Ulcus cruris	0	0	0
N.H. ♀ 21 J.		Pruritus	0	0	0
S.A. ♀ 65 J.		M.Duhring	0	0	0
H.M. ♀ 75 J.		Ulcus cruris	0	0	0

Dipiperon Scratchtest		Tabletten	Befund nach: 15 min	30 min	K
L.A. ♀ 38 J.		Ekzem	0	0	0
S.E. ♀ 41 J.		Ulcus cruris	0	0	0
N.H. ♀ 21 J.		Pruritus	0	0	0
S.A. ♀ 65 J.		M.Duhring	0	0	0
H.M. ♀ 75 J.		Ulcus cruris	0	0	0

Befund nach 48^h:

Sämtliche Injektions- und Scratchstellen neg.

T A B E L L E IV/3

Testergebnisse an Patienten

Luvatrena Intracutantest			Reinsubstanz	Befund nach 24h: Konz. 10^{-1}	10^{-2}	10^{-3}	K
L.A.	♀	38 J.	Ekzem	0	0	0	0
S.E.	♀	41 J.	Ulcus cruris	0	0	0	0
N.H.	♀	21 J.	Pruritus	0	0	0	0
S.A.	♀	65 J.	M.Duhring	0	0	0	0

Luvatrena Intracutantest			Ampullen	Befund nach 24h: Konz. 10^{-2}	10^{-3}	K
M.B.	♀	75 J.	M.Melanom	0	0	0
M.M.	♀	43 J.	Basaliom	0	0	0
H.E.	♀	46 J.	Ulcus cruris	0	0	0
P.A.	♀	61 J.	Ulcus cruris	0	0	0

Luvatrena Scratchtest			Tabletten	Befund nach: 15 min	30 min	K
M.B.	♀	75 J.	M.Melanom	0	0	0
M.M.	♀	43 J.	Basaliom	0	0	0
H.E.	♀	46 J.	Ulcus cruris	0	0	0
P.A.	♀	61 J.	Ulcus cruris	0	0	0

Cyrpon Scratchtest			Reinsubstanz	Befund nach: 15 min	30 min	K
H.B.	♀	55 J.	Xanthomatose	0	0	0
P.J.	♀	58 J.	M.Melanom	0	0	0
F.H.	♀	57 J.	Dermoepiderm.	0	0	0
W.A.	♀	42 J.	Ulcus cruris	0	0	0

Befund nach 48h:

Sämtliche Injektions- und Scratchstellen neg.

T A B E L L E IV/4

Testergebnisse an Patienten

Cyrpon		Tabletten	Befund nach:		
Scratchtest			15 min	30 min	K
H.B. ♀	55 J.	Xanthomatose	0	0	0
P.J. ♀	58 J.	M.Melanom	0	0	0
F.H. ♀	57 J.	Dermoepiderm.	0	0	0
W.A. ♀	42 J.	Ulcus cruris	0	0	0

Atarax		Reinsubstanz	Befund nach 24h:	
Intracutantest			Konz. 10^{-3}	K
H.E. ♀	80 J.	Ulcus cruris	0	0
W.A. ♀	62 J.	Basaliom	0	0
N.K. ♀	29 J.	Naevus	0	0
T.M. ♀	75 J.	Ulcus cruris	0	0

Atarax		Ampullen	Befund nach 24h:		
Intracutantest			Konz. 10^{-2}	10^{-3}	K
W.A. ♀	62 J.	Basaliom	0	0	0
N.K. ♀	29 J.	Naevus naevocell.	0	0	0
T.M. ♀	75 J.	Ulcus cruris	0	0	0
R.H. ♀	57 J.	Ulcus cruris	0	0	0
H.E. ♀	80 J.	Ulcus cruris	0	0	0

Atarax		Tabletten	Befund nach:		
Scratchtest			15 min	30 min	K
W.A. ♀	62 J.	Basaliom	0	0	0
N.K. ♀	29 J.	Naevus naevocell.	0	0	0
T.M. ♀	75 J.	Ulcus cruris	0	0	0
R.H. ♀	57 J.	Ulcus cruris	0	0	0
H.E. ♀	80 J.	Ulcus cruris	0	0	0

Befund nach 48h:

Sämtliche Injektions- und Scratchstellen neg.

T A B E L L E IV/5

Testergebnisse an Patienten

Abasin			Reinsubstanz	Befund nach 24h:			
Intracutantest				Konz. 10^{-1}	10^{-2}	10^{-3}	K
W.A.	♀	42 J.	Ulcus cruris	0	0	0	0
P.L.	♀	58 J.	M.Melanom	0	0	0	0
S.E.	♀	68 J.	Psoriasis	0	0	0	0
B.M.	♀	77 J.	Senear Usher	0	0	0	0

Abasin			Tabletten	Befund nach:		
Scratchtest				15 min	30 min	K
W.A.	♀	42 J.	Ulcus cruris	0	0	0
P.J.	♀	58 J.	M.Melanom	0	0	0
S.E.	♀	68 J.	Psoriasis	0	0	0
B.M.	♀	77 J.	Senear Usher	0	0	0

Tofranil			Reinsubstanz	Befund nach 24h:		
Intracutantest				Konz. 10^{-2}	10^{-3}	K
K.A.	♀	49 J.	Tinea unguium	0	0	0
A.S.	♀	62 J.	Sklerodermie	0	0	0
R.G.	♀	48 J.	Ekzem	0	0	0
P.A.	♀	61 J.	Ulcus cruris	0	0	0

Tofranil			Dragee	Befund nach:		
Scratchtest				15 min	30 min	K
K.A.	♀	49 J.	Tinea unguium	0	0	0
A.S.	♀	62 J.	Sklerodermie	0	0	0
R.G.	♀	48 J.	Ekzem	0	0	0
P.A.	♀	61 J.	Ulcus cruris	0	0	0

Befund nach 48h:

Sämtliche Injektions- und Scratchstellen neg.

T A B E L L E IV/6

Testergebnisse an Patienten

Insidon			Reinsubstanz	Befund nach 24h:		
Intracutantest				Konz. 10^{-2}	10^{-3}	K
H.H.	♀	19 J.	Naevus pigm.	0	0	0
S.M.	♀	68 J.	Ulcus cruris	0	0	0
S.H.	♀	42 J.	Lichen ruber	0	0	0
R.F.	♀	41 J.	M.Melanom	0	0	0

Insidon			Dragee	Befund nach:		
Scratchtest				15 min	30 min	K
H.H.	♀	19 J.	Naevus pigm.	0	0	0
S.M.	♀	68 J.	Ulcus cruris	0	0	0
S.H.	♀	42 J.	Lichen ruber	0	0	0
R.F.	♀	41 J.	M.Melanom	0	0	0

Laroxyl			Reinsubstanz	Befund nach 24h:			
Intracutantest				Konz. 10^{-1}	10^{-2}	10^{-3}	K
H.B.	♀	55 J.	Xanthomatose	0	0	0	0
A.J.	♀	16 J.	Pseudoakanth. nigr.	0	0	0	0
E.M.	♀	45 J.	Ekzem	0	0	0	0
H.H.	♀	18 J.	Urtikaria	0	0	0	0

Laroxyl			Ampullen	Befund nach 24h:			
Intracutantest				Konz. 10^{-1}	10^{-2}	10^{-3}	K
H.B.	♀	55 J.	Xanthomatose	0	0	0	0
A.J.	♀	16 J.	Pseudoakanth. nigr.	0	0	0	0
E.M.	♀	45 J.	Ekzem	0	0	0	0
H.H.	♀	18 J.	Urtikaria	0	0	0	0

Befund nach 48h:

Sämtliche Injektions- und Scratchstellen neg.

T A B E L L E IV/7

Testergebnisse an Patienten

Laroxyl		Dragee	Befund nach:		
Scratchtest			15 min	30 min	K
H.B. ♀	55 J.	Xanthomatose	0	0	0
A.J. ♀	16 J.	Pseudoakanth. nigr.	0	0	0
E.M. ♀	45 J.	Ekzem	0	0	0
H.H. ♀	18 J.	Urtikaria	0	0	0

Tryptizol		Reinsubstanz	Befund nach 24^h:			
Intracutantest			Konz. 10^{-1}	10^{-2}	10^{-3}	K
W.A. ♀	42 J.	Ulcus cruris	0	0	0	0
P.J. ♀	58 J.	M.Melanom	0	0	0	0
S.E. ♀	68 J.	Psoriasis	0	0	0	0
B.M. ♀	77 J.	Senear Usher	0	0	0	0

Tryptizol		Ampullen	Befund nach 24^h:			
Intracutantest			Konz. 10^{-1}	10^{-2}	10^{-3}	K
W.A. ♀	42 J.	Ulcus cruris	0	0	0	0
P.J. ♀	58 J.	M.Melanom	0	0	0	0
S.E. ♀	68 J.	Psoriasis	0	0	0	0
B.M. ♀	77 J.	Senear Usher	0	0	0	0

Tryptizol		Tabletten	Befund nach:		
Scratchtest			15 min	30 min	K
W.A. ♀	42 J.	Ulcus cruris	0	0	0
P.J. ♀	58 J.	M.Melanom	0	0	0
S.E. ♀	68 J.	Psoriasis	0	0	0
B.M. ♀	77 J.	Senear Usher	0	0	0

Befund nach 48^h:

Sämtliche Injektions- und Scratchstellen neg.

T A B E L L E IV/8

Testergebnisse an Patienten

Nortrilen Intracutantest			Reinsubstanz	Befund nach 24h: Konz. 10^{-1}	10^{-2}	10^{-3}	K
H.B.	♀	55 J.	Xanthomatose	0	0	0	0
A.J.	♀	16 J.	Pseudoakanth. nigr.	0	0	0	0
E.M.	♀	45 J.	Ekzem	0	0	0	0
H.H.	♀	18 J.	Urtikaria	0	0	0	0

Nortrilen Intracutantest			Ampullen	Befund nach 24h: Konz. 10^{-1}	10^{-2}	10^{-3}	K
W.A.	♀	42 J.	Ulcus cruris	0	0	0	0
S.E.	♀	68 J.	Psoriasis	0	0	0	0
P.J.	♀	58 J.	M.Melanom	0	0	0	0
B.M.	♀	77 J.	Senear Usher	0	0	0	0

Nortrilen Scratchtest			Dragee	Befund nach: 15 min	30 min	K
W.A.	♀	42 J.	Ulcus cruris	0	0	0
P.J.	♀	58 J.	M.Melanom	0	0	0
S.E.	♀	68 J.	Psoriasis	0	0	0
B.M.	♀	77 J.	Senear Usher	0	0	0

Marplan Scratchtest			Reinsubstanz	Befund nach: 15 min	30 min	K
H.B.	♀	55 J.	Xanthomatose	0	0	0
P.J.	♀	58 J.	M.Melanom	0	0	0
F.H.	♀	57 J.	Dermoepiderm.	0	0	0
W.A.	♀	42 J.	Ulcus cruris	0	0	0

Befund nach 48h:

Sämtliche Injektions- und Scratchstellen neg.

T A B E L L E IV/9

Testergebnisse an Patienten

Marplan			Tabletten	Befund nach:		
Scratchtest				15 min	30 min	K
H.B.	♀	55 J.	Xanthomatose	0	0	0
P.J.	♀	58 J.	M.Melanom	0	0	0
F.H.	♀	57 J.	Dermoepiderm.	0	0	0
W.A.	♀	42 J.	Ulcus cruris	0	0	0

Nardil			Reinsubstanz	Befund nach:		
Scratchtest				15 min	30 min	K
H.B.	♀	55 J.	Xanthomatose	0	0	0
P.J.	♀	58 J.	M.Melanom	0	0	0
F.H.	♀	57 J.	Dermoepiderm.	0	0	0
W.A.	♀	42 J.	Ulcus cruris	0	0	0

Nardil			Dragee	Befund nach:		
Scratchtest				15 min	30 min	K
H.B.	♀	55 J.	Xanthomatose	0	0	0
P.J.	♀	58 J.	M.Melanom	0	0	0
F.H.	♀	57 J.	Dermoepiderm.	0	0	0
W.A.	♀	42 J.	Ulcus cruris	0	0	0

Niamid			Tabletten	Befund nach:		
Scratchtest				15 min	30 min	K
H.B.	♀	55 J.	Xanthomatose	0	0	0
P.J.	♀	58 J.	M.Melanom	0	0	0
F.H.	♀	57 J.	Dermoepiderm.	0	0	0
W.A.	♀	42 J.	Ulcus cruris	0	0	0

Befund nach 48^{h}:

Sämtliche Injektions- und Scratchstellen neg.

T A B E L L E V

Grenzkonzentrationen, die keine Reaktion mehr hervorrufen (soweit nicht anders angegeben, handelt es sich um Intracutantests)

S t o f f :	Verdünnung		Konzentration	
	Tier	Mensch	Tier	Mensch
Reserpin				
Reinsubstanz	10^{-1}	10^{-1}	0,1 mg/ml	0,1 mg/ml
Ampullen	10^{-2}	10^{-1}	0,01 mg/ml	0,1 mg/ml
Dragees	10^{-2}	10^{-1}	0,01 mg/ml	0,1 mg/ml
Haloperidol				
Ampullen	10^{-1}	10^{-1}	0,5 mg/ml	0,5 mg/ml
Tropflösung	10^{-2}	10^{-1}	0,02 mg/ml	0,2 mg/ml
Triperidol				
Ampullen	10^{-1}	10^{-1}	0,25 mg/ml	0,25 mg/ml
Tropflösung	10^{-1}	10^{-1}	0,1 mg/ml	0,1 mg/ml
Dipiperon				
Tabletten	10^{-2}	1	0,4 mg/ml	40 mg/ml (Scratch)
Luvatrena				
Reinsubstanz	1/2	10^{-1}	2,5 mg/ml	0,5 mg/ml
Ampullen	10^{-2}	10^{-2}	0,05 mg/ml	0,05 mg/ml
Tabletten	10^{-2}	1	0,05 mg/ml	5 mg/ml (Scratch)
Meprobamat				
Reinsubstanz	10^{-1}	1	20 mg/ml	200 mg/ml (Scratch)
Tabletten	10^{-1}	1	20 mg/ml	200 mg/ml (Scratch)

S t o f f :	Verdünnung		Konzentration			
	Tier	Mensch	Tier		Mensch	
Abasin						
Reinsubstanz	1/2	10^{-1}	125	mg/ml	25	mg/ml
Tabletten	10^{-2}	1	2,5	mg/ml	250 (Scratch)	mg/ml
Atarax						
Reinsubstanz	10^{-3}	10^{-3}	0,4	mg/ml	0,4	mg/ml
Ampullen	10^{-2}	10^{-2}	1	mg/ml	1	mg/ml
Tofranil						
Reinsubstanz	10^{-2}	10^{-2}	0,25	mg/ml	0,25	mg/ml
Dragee	10^{-2}	1	0,25	mg/ml	25 (Scratch)	mg/ml
Insidon						
Reinsubstanz	10^{-2}	10^{-2}	0,5	mg/ml	0,5	mg/ml
Dragee	10^{-2}	1	0,5	mg/ml	50 (Scratch)	mg/ml
Laroxyl						
Reinsubstanz	10^{-2}	10^{-1}	0,01	mg/ml	0,1	mg/ml
Ampullen	10^{-2}	10^{-1}	0,5	mg/ml	5	mg/ml
Dragee	10^{-2}	1	0,25	mg/ml	25 (Scratch)	mg/ml
Tryptizol						
Reinsubstanz	10^{-2}	10^{-1}	0,25	mg/ml	2,5	mg/ml
Ampullen	10^{-2}	10^{-1}	0,1	mg/ml	1,0	mg/ml
Tabletten	10^{-2}	1	0,25	mg/ml	25 (Scratch)	mg/ml

S t o f f :	Verdünnung		Konzentration	
	Tier	Mensch	Tier	Mensch
Saroten				
Reinsubstanz	10^{-2}		0,1 mg/ml	
Dragee	10^{-2}		0,25 mg/ml	
Nortriptylin				
Reinsubstanz	10^{-1}	10^{-1}	0,1 mg/ml	0,1 mg/ml
Ampullen	10^{-2}	10^{-1}	0,01 mg/ml	0,1 mg/ml
Dragee	10^{-2}	1	0,25 mg/ml	25 mg/ml (Scratch)
Marplan				
Reinsubstanz	10^{-1}	1	1 mg/ml	10 mg/ml (Scratch)
Tabletten	10^{-2}	1	0,1 mg/ml	10 mg/ml (Scratch)
Nardil				
Reinsubstanz	10^{-2}	1	0,15 mg/ml	15 mg/ml (Scratch)
Dragee	10^{-2}	1	0,15 mg/ml	15 mg/ml (Scratch)
Niamid				
Tabletten	10^{-2}	1	0,25 mg/ml	25 mg/ml (Scratch)

D. DISKUSSION

Eine Betrachtung der Ergebnisse unserer Versuchsreihen vermittelt von den getesteten Substanzen folgendes Bild:

I Neuroleptika

Reserpin (Tabelle III/1 und IV/1)

Die stärksten Hautreaktionen wurden nach Injektion der Ampullenstammlösung beobachtet, wobei es zu zentral-anämischen Reaktionen mit Infiltratbildung, teilweise mit Übergang zu Nekrosen kam. Die Stärke der Hauterscheinungen blieb hierbei über den gesamten Beobachtungszeitraum von 72 Stunden erhalten. Schwächere Reaktionen in Form von Infiltraten oder Papelbildung stellten sich nach Injektion der Reinsubstanz- und Drageestammlösungen ein. Bei der Injektion der 1/2 Verdünnungen zeigte sich noch ein ähnliches Bild, jedoch mit einer Tendenz zur Abschwächung, die bei den 10^{-1} Verdünnungen schon deutlich zu beobachten war. Die 10^{-2} Verdünnungen riefen keine Reaktion hervor, was bedeutet, daß sie im Intracutantest am Menschen eingesetzt werden konnten.

Haloperidol (Tabelle III/2 und IV/1, IV/2)

Hier mußte auf die Testung der Reinsubstanz verzichtet werden, da sie von der Herstellerfirma nicht zur Verfügung gestellt wurde. Die injizierten Ampullen- wie Tropfstamm-

lösungen verursachten in der Haut der Versuchstiere zentralanämische Reaktionen mit Infiltraten, die über 72 Stunden hin sichtbar blieben. Erst bei Applikation der 10^{-2} Verdünnungen blieb die Haut ohne Reaktion. Die 10^{-1} Verdünnungen zeigten jedoch nur schwache Reaktionen, was uns bewog, bereits diese Konzentration am Patienten zu testen. Hierbei erwies sich die menschliche Haut gegenüber der Tierhaut als widerstandsfähiger gegen diese Noxen, da sie selbst von den 10^{-1} Verdünnungen bei 4 verschiedenen Patienten nicht alteriert wurde.

Triperidol (Tabelle III/3 und IV/2)

Getestet wurden wieder nur Ampullen- und Tropflösungen, da keine Reinsubstanzen zur Verfügung gestellt wurden. Die Hautreaktionen waren ähnlich stark wie bei Haloperidol, obwohl die pharmakologische Wirksamkeit dieses Stoffes deutlich größer ist. Die zentralanämischen Reaktionen nach Verabreichung der Stammlösungen blieben über 72 Stunden erhalten. Nahezu Reaktionslosigkeit zeigte der 10^{-1} verdünnte Ampulleninhalt sowie die Tropflösung derselben Konzentration, was sich auch am Patienten bestätigte.

Luvatrena (Tabelle III/4 und IV/3)

Die Testlösungen ließen sich gut injizieren. Zentralanämische Reaktionen mit Infiltraten erhielten wir nach Injek-

tion der Ampullenstammlösung, während Reinsubstanz- sowie Tablettenstammlösung in ihrer Wirkung etwas schwächer waren. Bereits die 10^{-1} Verdünnungen ließen die Haut reaktionsfrei, Ampullenlösungen erst in der 10^{-2} Verdünnung, auf die dann auch die zum Test herangezogenen Patienten nicht reagierten.

Dipiperon (Tabelle III/3 und IV/2)

Von diesem Pharmakon stand ebenfalls keine Reinsubstanz zur Verfügung. Die getestete Tablettenstammlösung verursachte zentralanämische Reaktionen mit Infiltraten. Während diese auch nach 72 Stunden noch zu beobachten waren, zeigte die 10^{-2} Verdünnung keine Hautwirkung mehr. Ein Intracutantest am Patienten wurde nicht durchgeführt, da die Tablettenlösung nicht sterilisiert werden konnte. Die chemische Gruppe der Butyrophenone könnte jedoch, nach dem Tierversuch zu urteilen, in Verdünnungen von 10^{-2}, vielleicht auch 10^{-1} zum Intracutantest am Patienten verwendet werden.

II Tranquilizer

Meprobamat (Tabelle III/5 und IV/3, IV/4)

Bei der Injektion der Reinsubstanzstammlösung, die einigermaßen gut durchzuführen war, kam es zu tastbaren Infiltraten. Hierzu muß allerdings bemerkt werden, daß die Löslichkeit dieses Stoffes sehr gering war (0,28 %) und

infolgedessen das Versuchsergebnis keine sichere Aussage bedeutet. Auch die Tablettenlösungen müssen unter diesen Kriterien betrachtet werden. Keine Hautreaktionen erfolgten nach Verabreichung der 10^{-2} Verdünnungen, eine 10^{-1} Verdünnung erscheint jedoch für den Intracutantest am Patienten nötig, um eine gewisse applizierte Wirksubstanzmenge zu gewährleisten.

Carbromal (Tabelle III/6 und IV/5)

Auch dieser Stoff ist kaum löslich und nur in einer Aufschwemmung der Reinsubstanz einigermaßen injizierbar, wodurch verständlich wird, daß selbst die Stammlösung nahezu keine Reaktionen hervorrief. Wie oben, so erscheint auch hier die 10^{-1} Verdünnung zur intracutanen Testung am Patienten als am besten geeignet.

Hydroxycin (Tabelle III/7 und IV/4)

Die Stammlösungen sowie auch noch 1/2 und 10^{-1} Verdünnungen verursachten Nekrosen an der Haut der Versuchstiere, die über einen Beobachtungszeitraum von 72 Stunden erhalten blieben. Es wurde daher erst die 10^{-2} Verdünnung zum Intracutantest am Patienten herangezogen. Hier rief sie im Gegensatz zum Tierversuch, wo noch zentralanämische Reaktionen mit Infiltraten zu beobachten waren, keine Reaktion hervor.

III Antidepressiva

Imipramin (Tabelle III/8 und IV/5)

Stammlösung und 1/2 Verdünnung von Reinsubstanz und Dragees verursachten zentralanämische Reaktionen mit Infiltraten und teilweiser Nekrosebildung. Die 10^{-2} Verdünnungen ließen die Haut reaktionslos.

Opipramol (Tabelle III/9 und IV/6)

Zu Nekrosebildung kam es nach Applikation der Stammlösung und 1/2 Verdünnung der Reinsubstanz sowie teilweise auch der Drageestammlösung. Für den Patientenversuch wurden die 10^{-1} Verdünnungen verwendet, die hierbei keine Reaktionen verursachten, während am Tier noch Infiltrate mit zentralen Anämien zu beobachten waren.

Amitriptylin (Tabelle III/10 und IV/6, III/11 und IV/7, III/12)

Von diesem Stoff wurden drei verschiedene Handelsnamen getestet, wobei sich die Ergebnisse durchweg glichen. Es kam nach Injektion der Stammlösungen sowie der 1/2 Verdünnungen teilweise zur Nekrosebildung. Die 10^{-1} Verdünnungen lösten am Patienten keine Hautreaktionen aus.

Nortriptylin (Tabelle III/13 und IV/8)

Nach Injektion der Stammlösungen und 1/2 Verdünnungen waren zentralanämische Reaktionen mit Infiltraten zu beobachten. Die 10^{-1} Verdünnungen verursachten nur geringe, die 10^{-2} Verdünnungen keine Reaktionen mehr.

Isocarboxacid (Tabelle III/14 und IV/8, IV/9)

Dieser Stoff ist praktisch unlöslich und auf Grund seiner Konsistenz fast nicht injizierbar. So werden die kaum vorhandenen Reaktionen an der Haut der Versuchstiere verständlich.

Nialamid (Tabelle III/15 und IV/9)

Auch diese Substanz war äußerst schlecht zu injizieren, wodurch die Ergebnisse zweifelhaft erscheinen, die nach Verabreichung der 1/2 Verdünnung Papelbildung zeigten, während die 10^{-1} Verdünnung fast keine Reaktionen mehr verursachten.

Phenelzin (Tabelle III/15 und IV/9)

Phenelzin ist trotz seiner mäßigen Wasserlöslichkeit injizierbar und läßt die Haut der Versuchstiere nach Injektion der Stammlösung und der 1/2 Verdünnung mit zentralanämischen Reaktionen und Infiltraten reagieren. Die 10^{-2} Verdünnung blieb ohne Wirkung.

Da die Gruppe der Monoaminoxydasehemmer, zu denen die oben besprochenen Pharmaka Isocarboxazid, Nialamid und Phenelzin zählen, in Wasser nur sehr gering löslich sind, kann ihre erfolgreiche Verwendung im Intracutantest an Patienten als zweifelhaft angesehen werden.

Diese kritische Betrachtung der Testergebnisse zeigt, daß die besprochenen Psychopharmaka in Verdünnungen der Stammlösung von 10^{-1} und 10^{-2} am Tier keine toxischen Reaktionen hervorriefen. Bei den völlig unlöslichen Stoffen wird eine Beurteilung sehr schwierig bis nahezu unmöglich, da sie kaum injizierbar waren und infolgedessen die in die Haut applizierte Wirkstoffmenge wahrscheinlich zu gering war, um deutliche Reaktionen hervorzurufen. Man kann diese Mittel auf Grund dieser Eigenschaft als für den Intracutantest nur schlecht geeignet bezeichnen. In höheren als den oben angegebenen Konzentrationen verursachten die Teststoffe mehr oder weniger ausgeprägte toxische Hautreaktionen, die von Rötung, Papelbildung, Infiltraten mit zentralanämischen Reaktionen bis zu Nekrosebildungen reichten. Auffallend war, daß die menschliche Haut im Gegensatz zur Tierhaut in einigen Fällen die nächst höhere Konzentration reaktionslos vertrug. Allergische Reaktionen beim Intracutantest konnten bei keinem Probanden beobachtet werden; die mit den wasserunlöslichen Substanzen durchgeführten Scratch-Tests verliefen ebenfalls negativ. Die 10^{-2} bzw. 10^{-1}

Verdünnungen der Stammlösungen ließen sich durchweg am Probanden intracutan injizieren, ohne irgendwelche toxischen Schäden hervorzurufen, das heißt, die Lösungen, die in der Verdünnungsreihe zwei Stufen niedriger standen als diejenigen Konzentrationen, die starke Reaktionen hervorriefen, konnten zum Intracutantest herangezogen werden.

E. ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Arbeit wurde im Zusammenhang mit dem größer werdenden Arzneimittelangebot auf die vermehrten Gefahren von Allergien, ausgelöst durch Medikamente, hingewiesen. Besonders beachtet wurden die modernen Psychopharmaka und deren geschichtliche Entwicklung, Chemie sowie pharmakologische und allergieverursachende Wirkung.

In eigenen Untersuchungen an Tieren und Testpersonen wurde die Hautverträglichkeit ihrer Reinsubstanzen und Verabreichungsformen durch intracutane Injektion getestet und die Grenzkonzentration ermittelt, die keine toxischen Reaktionen hervorrief. An den Testpersonen wurde mit in Wasser unlöslichen Stoffen der Scratch-Test durchgeführt. Anhand der Ergebnisse wurde darauf hingewiesen, daß 1 %ige bis höchstens 10 %ige Lösungen der Substanzen im Intracutantest verwendet werden können.

F. LITERATUR

1. ARNOLD, O.A. und G.FOITL
Die Behandlung der endogenen Depression mit Amitriptyline.
Wien.med.Wschr. 111, 272-274 (1961)

2. AYD, F.J.Jr.
Amitriptyline: Reappraisal after six Years Experience.
Dis.nerv.Syst. 26, 719-727 (1965)

3. BECKER,F.T., M.G.FREDERICKS, I.F.SCHMID and I.L.TUNRAI.
An evaluation of meprobamate in the management of selected dermatoses.
Arch.Derm., Chicago 77, 406-411 (1958)

4. BEIN, H.J.
Significance of selected central mechanism for the analysis of the action of Reserpine.
Ann.N.Y.Acad. Sci. 61, 4 (1955)

5. BEIN, H.J.
The Pharmacology of Rauwolfia.
Pharmacol.Rev. 8, 435 (1956)

6. BERNSTEIN, C. and S.D. KLOTZ
Allergenicity of tranquilizing drugs.
J.amer.med.Ass. 163, 930-933 (1957)
ref.Zbl.Haut-GeschlKr. 99, 161 (1957/58)

7. BORRIE, P.
A purpuric drug eruption caused by carbromal.
Brit.med.J. 4914, 645-646 (1955)
ref.Zbl.Haut-GeschlKr. 93, 107 (1955/56)

8. DELAY, J., P. DENIKER und M.I.HARL
Utilisation en therapeutique psychiatrique d'une phenothiazine d'action centrale c'lective. (4560 R.P.)
Ann.méd-psychol. 110/2, 112 (1952)

9. DOMENJOZ, R. und W. THEOBALD
Zur Pharmakologie des Tofranil (N-(3-Dimethyl-amino-propyl)-iminodibenzyl-hydrochlorid).
Arch.int.Pharmacodyn. 120, 450-489 (1959)

10. DORFMANN, W.
Clinical Experiences with Amitriptyline (Elavil).
Psychosomatics 1, 3 (1960)

11. DORN, H.
Erfolge und Nebenerscheinungen der Miltaun-therapie bei stark juckenden Dermatosen.
Z.Haut-GeschlKr. 24, 297-300 (1958)

12. DORN, H.
Miltaun, Nebenwirkungen an der Haut.
Z.Haut-GeschlKr. 22, 353-354 (1957)

13. FALK, M.S.
Allergic reaction to meprobamate. Report of a case.
Arch.Derm., Chicago 75, 437 (1957)

14. FINKE, H.
Beitrag zur Reserpin Therapie in der Psychiatrie.
Münchn.med.Wschr. 25, 872-874 (1956)

15. FLAHERTY, J.A.
The psychiatric use of isonicotinic acid hydrozide: a case report.
Delaware med.J. (USA) 24, 198 (1952)

16. FLEGEL, H.
Psychiatrische Krankenhauserfahrung mit Niamid.
Ther.Gegenw. 101, 16-19 (1962)

17. FRANKL, V.E.
Zur Behandlung der Angst.
Münchn.med.Wschr. 94, 2350 (1952)

18. GESENSWAY, D. and K.D. COHEN.
Report of a case of convulsion and skin reaction following brief oral administration of imipramin (Tofranil).
Amer.J.Psychiat. 116, 1027-1028 (1960)

19. GUBITZ, A.
Das psychovegetative Syndrom und seine Behandlung.
Ther.Umsch. 21, 376-378 (1964)

20. HANSEN, K. und M. WERNER
Lehrbuch der klinischen Allergie.
Thieme Verlag Stuttgart, 1967

21. HERMANN, B.
Untersuchungen über den Stoffwechsel von 4-(3-(5H-Dibenzo (b,f)azepin -5yl)-propyl)-1-(2-hydroxyäthyl)-piperazin-dihydrochlorid.
Arzneimittelforsch. 14, 219-221 (1964)

22. HIPPIUS, H.
Klinische und theoretische Aspekte der Pharmacotherapie des depressiven Syndroms.
Wien.med.Wschr. 110, 260-264 (1960)

23. HIPPIUS, H.
Therapeutisch unerwünschte Wirkungen der modernen Psychopharmaka.
Internist. 1, 453-460 (1960)

24. HIPPIUS, H. und H.D.KORENKE.
Therapeutisch unerwünschte Wirkungen der modernen Psychopharmaka. II.Mitteilung.
Internist. 1, 461-465 (1960)

25. HIRSCH, W. und E. Holzapfel.
Beitrag zur Therapie psychovegetativer Störungen.
Med.Welt 25, 1421-1423 (1962)

26. HOLLISTER, L.E.
Allergic reactions to tranquilizing drugs.
Ann.intern.Med. 49, 17-29 (1958)
ref.Zbl.Haut-GeschlKr. 102, 190 (1958/59)

27. HORDERN,A., C.G.BURT, W.F.GORDON and N.F.HOLT.
Amitriptyline in Depressive States: Six-month Treatment Results.
Brit.J.Psychiat. 110, 641-647 (1964)

28. JANSSEN,P.A.J.
Vergleichende pharmakologische Daten über sechs neue basische 4'-Fluorobutyrophenon-Derivate.
Arzneimittelforsch. 11, 819-824, 932-938 (1961)

29. KIELHOLZ,P. und R.BATTEGAY.
Behandlung depressiver Zustandsbilder unter besonderer Berücksichtigung von Tofranil, einem neuen Antidepressivum.
Schweiz.med.Wschr. 88, 763 (1958)

30. KNICK,B.
Klinisch-experimentelle Studien über Indikation und Wirkung von 1-(2-(Benzylcarbamyl)-äthyl)-2-isonicotinoylhydrazin (Niamid).
Arzneimittelforsch. 11, 843-847 (1961)

31. KNICK,B.
Psychische und organotrope Wirkungen eines neuen Imipraminderivates (Amitriptyline) bei internistischer Indikation.
Ther.Gegenw. 1, 11-16 (1962)

32. KRAUSS,B.
Die Prüfung der Hautverträglichkeit von Medikamentzusatzstoffen und Medikamenten im Intracutantest unter besonderer Berücksichtigung der Sulfonamidabkömmlinge.
Inaug.Diss.Univ.Würzburg 1966.

33. KUHN,R.
Über die Behandlung depressiver Zustände mit einem Iminodibenzylderivat.
Schweiz.med.Wschr. 87, 1135 (1957)

34. LABHART,F.
Die Bedeutung der modernen medikamentösen Therapie für die psychiatrische Klinik und Praxis.
Schweiz.med.Wschr. 3, 76 (1959)

35. LEVAN,N.E.
Meprobamate reaction.
Arch.Derm., Chicago 75, 437-438 (1957)

36. LINDNER,M.
Insidon in der nervenärztlichen Praxis.
Praxis. 53, 1261-1265 (1964)

37. LOOMER,H.P., I.C.SAUNDERS and N.S. KLINE.
A clinical and pharmacodynamic evaluation of iproniazid as a psychic energizer.
Psychiat.Res.amer.psychiat.Ass. 129 (1958)

38. MARCUSSEN, P.V.
Cross sensitization between carbromal and meprobamat.
Acta derm.-vener. 38, 398-399 (1958)

39. MEUSERT,W.
Die Anwendung eines neuen Monoaminoxydasehemmers (Marplan) in der nervenärztlichen Praxis.
Med. Welt. 48, 2559-2561 (1960)

40. MUSCHOLL,E.
Übersichten über den Wirkungsmechanismus von Reserpin.
Klin.Wschr. 5, 217 (1959)

41. NØRHOLM-PEDERSEN,A.
Eruption due to carbromal.
Acta derm.-vener. 35, 210 (1955)

42. PENICHE, J.
Sedantes en dermatologia.
Dermatologia (Mexico) 1, 245-250 (1957)
ref.Zbl.Haut-GeschlKr. 102, 9 (1958/59)

43. PLETSCHER,A.
Monoaminoxydasehemmer.
Dtsch.med.Wschr. 86, 647 (1961)

44. PÖLDINGER,W.
Tranquilizer.
Ther.Umsch. 17, 200 (1960 b)

45. Pöldinger,W.
Kompendium der Psychopharmakotherapie.
Deutsche Hoffmann-La Roche A.G. Grenzach. (1967)

46. POST,Ch.F.
Allergic cutaneus vasculitis parapsoriasis varioliformis (?).
Arch Derm., Chicago. 87, 773-774 (1963)

47. REUSE,J.J.
Chlorpromazine et hydroxyzine: contributation à l'étude de leurs proprietés pharmacodynamiques.
Acta allerg. 12, 130-153 (1958)
ref. Zbl.Haut-Geschl Kr. 101, 250-251 (1958)

48. RIETH,H. und P.HANSEN.
Erfahrungen mit Atarax bei Berufstätigen im Großbetrieb.
Münchn.med.Wschr. 100, 153 (1958)

49. RINGEL,E.
Erfahrungen mit dem neuen Antidepressivum Nortriptylin.
Wien.med.Wschr. 115, 158 (1965)

50. ROEDER,F.D.
Die Behandlung depressiver Verstimmung und chronischer Schmerzzustände in der nervenärztlichen und allgemeinen Praxis durch Niamid.
Med.Welt 33/34, 1669-1672 (1960)

51. ROSS,M.S.
Drug eruption from Rauwolfia serpentina.
Arch.Derm., Chicago 75, 439 (1957)

52. SCHLAN,L.S.
Some effects of Myanesin in psychiatric patients.
J.amer.med.Ass. 140, 672 (1949)

53. SCHULTE,W.
Klinik der "Anstalts"-Psychiatrie.
Thieme Verlag Stuttgart. 1962

54. STEVANOVIC,D.
Drug eruptions due to meprobamate. Review of literature and report of two cases.
Dermatologica. 118, 168-173 (1959)
ref. Zbl.Haut-GeschlKr. 104, 183 (1959)

55. STREHLER,E.
Bemerkungen zur Tranquilizer Frage.
Praxis.
ref. Zbl.Haut-GeschlKr. 102, 265 (1958/59)

56. WEISS,L.B.
Clinical Use of Amitriptyline.
The First Hahnemann Symposium on Psychosomatic Medicine 81, 691-694 (1962)

57. WEBER,E.
Ein Rauwolfiaalkaloid in der Psychiatrie.
Schweiz.med.Wschr. 84, 968 (1954)

58. ZELLER, E.A., I.BARSKY, J.R.FOUTS, W.F.KIRCHHEIMER und L.S.van ORDEN.
Influence of isonicotinic acid hydrazide (INH) and 1-isonicotnyl-2-isopropyl-hydrazides (IIH) on bacterial and mammalian Enzymes.
Experientia 8/9, 349 (1952)

59. ZETLER,G.
Pharmakologische Eigenschaften antidepressiv wirkender Pharmaka.
Dtsch.med.Wschr. 85, 2276-2281 (1960)

Herrn Professor Dr. med. Helmut Röckl,
Direktor der Klinik, danke ich ergebenst für
die freundliche Übernahme des Korreferates
und für die großzügige Möglichkeit, an seiner
Klinik arbeiten zu dürfen.

Herrn Priv. Doz. Dr. med. Friedrich Schröpl
danke ich herzlichst für die Überlassung des
Themas, die wertvollen Hinweise und sein stets
vorhandenes Verständnis.

L E B E N S L A U F

Am 18. April 1939 wurde ich als Tochter des Dr. med. Otto Bauer und seiner Ehefrau Barbara, geb. Steberl, als erstes von zwei ehelichen Kindern in Bergreichenstein geboren.

Von 1945 bis 1950 besuchte ich die Volksschule in Regen. Als Schülerin der Oberrealschule Deggendorf bestand ich im Juli 1959 die Reifeprüfung.

Das Studium der Medizin begann ich im Wintersemester 59/60 an der Universität Erlangen. Dort bestand ich 1960 die naturwissenschaftliche Vorprüfung und 1962 die ärztliche Vorprüfung. Nach Studien in Wien, Tübingen und München schloß ich das Studium 1966 in München mit dem Staatsexamen ab.

Die Medizinalassistentenzeit leistete ich an der Riefler-Klinik München (Chirurgie), sowie an der Universität Würzburg (Dermatologie, Innere Medizin, Orthopädie und Frauenheilkunde) ab.

Die Approbation erlangte ich am 5. Mai 1968. Seit dieser Zeit bin ich auf der Inneren Abteilung des Rudolf-Virchow-Krankenhauses Berlin als Assistenzärztin beschäftigt.

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich die vorliegende Arbeit selbständig verfaßt und außer der angegebenen Literatur keine weiteren Hilfsquellen benutzt habe.

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich bisher von keiner anderen Seite ein Dissertationsthema zur endgültigen Bearbeitung erhalten habe.

Erika Plitz

DRUCK: BÖHLER KG, 87 WÜRZBURG, Wirsbergstr. 10